

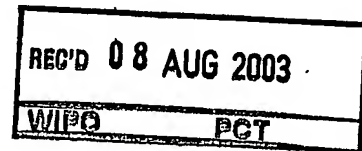
日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE#3
20.06.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2002年 6月24日

出願番号
Application Number: 特願2002-183447
[ST. 10/C]: [JP 2002-183447]



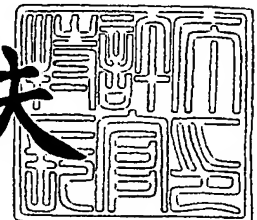
出願人
Applicant(s): 中外製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 7月25日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2003-3059086

【書類名】 特許願

【整理番号】 F-2876

【提出日】 平成14年 6月24日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61J 3/07
B01J 13/20

【発明者】

【住所又は居所】 東京都北区浮間 5 丁目 5 番 1 号 中外製薬株式会社内

【氏名】 中村 剛

【発明者】

【住所又は居所】 東京都北区浮間 5 丁目 5 番 1 号 中外製薬株式会社内

【氏名】 平 敏成

【発明者】

【住所又は居所】 東京都北区浮間 5 丁目 5 番 1 号 中外製薬株式会社内

【氏名】 和田 健太

【特許出願人】

【識別番号】 000003311

【氏名又は名称】 中外製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100088155

【弁理士】

【氏名又は名称】 長谷川 芳樹

【選任した代理人】

【識別番号】 100107191

【弁理士】

【氏名又は名称】 長濱 範明

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 014708

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 非球形シームレスカプセルの製造方法及び製造装置

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 充填物質が皮膜により被覆されてなるシームレスカプセルを用意する第 1 ステップと、

前記第 1 ステップにより用意された前記シームレスカプセルを、前記皮膜の溶媒含有率が所定値となるまで乾燥する第 2 ステップと、

前記第 2 ステップで得られた前記シームレスカプセルを加熱して前記皮膜を半ゾル化した状態とする第 3 ステップと、

前記第 3 ステップで得られた前記シームレスカプセルを所定の非球形に成形する第 4 ステップと、

を含むことを特徴とする非球形シームレスカプセルの製造方法。

【請求項 2】 前記皮膜が水を溶媒とした物質からなるものであり、前記第 2 ステップで得られた前記シームレスカプセルにおける前記皮膜の前記溶媒含有率の所定値が 20 重量%以下であることを特徴とする請求項 1 に記載の非球形シームレスカプセルの製造方法。

【請求項 3】 前記第 4 ステップでの成形加工が型を用いた圧縮成形加工であることを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の非球形シームレスカプセルの製造方法。

【請求項 4】 前記第 4 ステップでの成形加工中に前記シームレスカプセルを冷却することを特徴とする請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の非球形シームレスカプセルの製造方法。

【請求項 5】 充填物質が皮膜により被覆されてなる球形のシームレスカプセルを加熱する加熱部と、

前記加熱部により加熱されて前記皮膜が半ゾル化した状態となった前記シームレスカプセルを非球形に成形加工する成形加工部と
を備えることを特徴とする非球形シームレスカプセルの製造装置。

【請求項 6】 前記成形加工部が圧縮成形加工装置であることを特徴とする請求項 5 に記載の非球形シームレスカプセルの製造装置。

【発明の詳細な説明】**【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、医薬、香料、香辛料、芳香剤等からなる充填物質をゼラチン等からなる皮膜物質で被覆してなるシームレスカプセル、特に非球形のシームレスカプセルを製造するための方法及び装置に関する。

【0002】**【従来の技術】**

いわゆるシームレスカプセルを製造する方法としては、多重ノズルの中心ノズルから液状の充填物質を流出させると共に、中心ノズルを囲む円環状ノズルから液状の皮膜物質を流出させ、これを寸断して冷却液（硬化液）に滴下する方法が従来から知られている。この方法では、滴下された液滴は冷却液中で球形化し、皮膜物質がゲル化することで球形形状で安定する。

【0003】

一方、近年、シームレスカプセルについても、通常のカプセルと同様な楕円形や長円形、両等凸球面形等の非球形のものが求められている。飲み易さや取扱い性、商品差別化等の観点からの要請である。

【0004】

そこで、従来においては、上記方法で得られた球形のシームレスカプセルを乾燥する前に適当な成形治具を通して非球形に成形し直すという方法や、特開 2000-325431号公報に記載されているように、前記球形シームカプセルを乾燥する前に加温して皮膜をゲル状態からゾル状態とし、これを適当な成形治具を通して非球形に成形加工した後、この非球形のシームレスカプセルを冷却して皮膜をゲル状態として形状を安定化させ、その後乾燥させるという方法が提案されている。

【0005】**【発明が解決しようとする課題】**

しかしながら、前述したような従来の非球形シームレスカプセル製造方法には問題点がある。

【0006】

すなわち、前者の方法では、乾燥していない高含水率の皮膜を有する球形シームレスカプセルについては、皮膜の弾性が高く、元の球形に復元しようとするため、非球形に成形するのに時間がかかるという問題がある。

【0007】

後者の特開 2000-325431 号公報に記載の方法では、非球形への成形加工時間は比較的短くてすむ。しかし、乾燥前の高含水状態で一旦ゲル化した球形シームレスカプセルを加温してゾル化させる場合は、加温した際のゾル／ゲル変化に伴う物性変化が著しいため、当該シームレスカプセルは扱いづらく、厳格な温度制御が必要となるという問題があった。また、シームレスカプセルを非球形に成形加工した後に乾燥処理を加えるため、乾燥による収縮等によって皮膜表面に皺が発生したり、形状にばらつきが生じるという問題があった。

【0008】

本発明の目的は、前記問題点を解決することのできる非球形シームレスカプセルの製造方法及び製造装置を提供することにある。

【0009】

【課題を解決するための手段】

上記目的を達成するために、本発明による非球形シームレスカプセルの製造方法は、充填物質が皮膜により被覆されてなるシームレスカプセルを用意する第 1 ステップと、この第 1 ステップにより用意されたシームレスカプセルを、皮膜の溶媒含有率が所定値となるまで乾燥する第 2 ステップと、第 2 ステップで得られたシームレスカプセルを加熱して皮膜を半ゾル化した状態とする第 3 ステップと、第 3 ステップで得られたシームレスカプセルを所定の非球形に成形する第 4 ステップとを含むことを特徴としている。

【0010】

ここで、半ゾル化した状態とは、加熱によりゲル構造が一部崩れ出してから、完全なゾルになるまでの範囲にある状態をいい、圧縮等の外力を加えても皮膜が破損して充填物質が流出しない程度の状態をいう。

【0011】

上述したように、本発明では、乾燥したシームレスカプセルの皮膜を半ゾル化状態として使用するので、その弾性が低下し且つ加工性が向上しているので、成形加工が短時間に行え元の球形に復元しない。また、半ゾル化では物性変化が少ないため、温度制御も容易である。非球形に成形加工した後は、乾燥が不要又はその必要性が少ないため、皮膜の表面に皺が生じにくく、形状のばらつきも少ない。

【0012】

また、前記作用効果を奏する乾燥の度合いに関しては、皮膜が水を溶媒とした物質、例えばゼラチン溶液からなるものである場合、第2ステップで得られたシームレスカプセルにおける皮膜の溶媒含有率（含水率）の所定値は20重量%以下であることが好ましい。

【0013】

第4ステップでの成形加工については、型（杵、臼）を用いた圧縮成形加工が簡便且つ確実な方法である。圧縮成形加工を行うための装置としては、例えば相対面する杵を備えるものや、臼と杵とを備えるもの等があげられ、いずれも好適に用いられる。

【0014】

成形加工中、同時にシームレスカプセルを冷却することが、形状をより迅速に安定化させるのに有効である。

【0015】

なお、第3ステップの加熱と第4ステップの成形加工との関係については、加熱完了後の成形加工のみならず、加熱中の成形加工も含むものとする。

【0016】

また、本発明による非球形シームレスカプセル製造装置は、シームレスカプセルを加熱する加熱部と、加熱部により加熱されて皮膜が半ゾル化した状態となったシームレスカプセルを非球形に成形加工する成形加工部とを備えることを特徴としている。成形加工部としては、前述したような杵、臼を備える圧縮成形加工装置が考えられる。

【0017】

かかる製造装置における加熱部に、皮膜の溶媒含有率が所定値となるまで乾燥されたシームレスカプセルを適用することで、上記の本発明による方法を好適に実施することが可能となる。

【0018】

【発明の実施の形態】

以下、図面を参照して本発明の好適な実施形態について詳細に説明する。

【0019】

図1は、本発明による方法に従って非球形のシームレスカプセル（以下、単に「カプセル」という）を製造するための設備の全体構成を概略的に示している。図1において、符号10は、球形カプセルC1を製造するための製造装置を示し、符号12は、球形カプセル製造装置10により製造された球形カプセルC1を乾燥するための乾燥装置、符号14は、乾燥装置12により乾燥された球形カプセルC1を保管するための保管装置、符号16は、球形カプセルC1から非球形カプセルC2を製造するための非球形カプセル製造装置を示している。

【0020】

球形カプセル製造装置10は、周知のものを用いることができ、例えば、国際公開公報W0 01-45635 A1に開示されたものを用いることができる。前記国際公開公報に記載の球形カプセル製造装置10は、下向に開口する中心ノズル18とこれと同芯でこれを囲む外側ノズル20とからなる多重ノズル22を有しており、中心ノズル18には球形カプセルC1の内部に充填される液状の充填物質が供給され、中心ノズル18と外側ノズル20との間の環状空間には球形カプセルC1の皮膜となるゾル状の皮膜物質が供給されるようになっている。

【0021】

ここで、皮膜物質は、乾燥後でも可逆的にゾル／ゲル変換する性質を有する物質であるならば、特に制限はない。かかる性質を有する物質としては、例えば、ゼラチン、寒天、デンプン、カラギーナン若しくはアルギン酸、又は、グアーガム若しくはキサンタムガム等のガム類のような物質からなるものがあるが、ゼラチンと可塑剤とを含むものがシームレスカプセルの皮膜物質として好ましい。また、皮膜物質は、必要に応じて、遮光剤等の添加剤が含まれていてもよい。

【0022】

ゼラチンとしては、例えば、牛、豚等の動物由来のゼラチンを用いることができる。そして、前記の可逆的にゾル／ゲル変換する性質を有するゼラチンとしては、アルカリ処理ゼラチン、酸処理ゼラチン、化学修飾ゼラチン等があげられ、これらは単独で用いてもよく、混合して用いてもよい。

【0023】

可塑剤としては、例えば、グリセリン、ソルビトール、マルトース、グルコース、マルチトース、ショ糖、キシリトール、マンニトール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等があげられる。遮光剤としては、カラメル、酸化チタン、酸化鉄等があげられる。

【0024】

充填物質としては、医薬、香料、香辛料、芳香剤のような薬物を、例えば中鎖脂肪酸トリグリセライド、ダイズ油、オリーブ油、ラード等の動植物油、流動パラフィン、鉱物油等の溶解液に溶解させたものが考えられ、シームレスカプセルの皮膜が溶解しない液状物質であればよい。また、充填物質は、薬物の溶解補助剤や安定化剤等の添加物を含んでもよい。溶解補助剤としては、例えばエタノール等のアルコール類があげられる。

【0025】

多重ノズル 22 の中心ノズル 18 及び外側ノズル 20 の先端部分は硬化液（冷却液）24 中に浸漬、又は、硬化液 24 の液面上方において下向きに配置されるようになっている。硬化液 24 は、皮膜物質に触れることで皮膜物質をゲル化させるものであり、皮膜物質がゼラチンを含むものである場合、流動パラフィン、中鎖脂肪酸トリグリセリド等から適宜選択することができる。

【0026】

充填物質が管 26 を経て導入される多重ノズル 22 の内部空間の上部には、この内部空間の壁部の一部を画成する可撓膜等からなる可動壁 28 が設けられている。この可動壁 28 は加振器 30 により上下動せしめられて、ノズル内部空間内の充填物質に所定の周期及び振幅の振動を加えることができる。従って、可動壁 28 のこの動作によって、充填物質中には下向に伝播する脈動波が発生されるよ

うになっている。

【0027】

このような構成の球形カプセル製造装置10において、多重ノズル22に充填物質を供給すると、充填物質は中心ノズル18から下向きに流出し、これと同時に多重ノズル22に供給された皮膜物質が、充填物質の流れを囲む形で外側ノズル20から下向きに流出する。そして、適当なタイミングで可動壁28を上下動させ、充填物質中に脈動波を発生させると、中心ノズル18から流出する充填物質が寸断される。同時に、皮膜物質にも振動が伝えられ、外側ノズル20から流出する皮膜物質が寸断される。これにより、充填物質を皮膜物質により被覆してなる液滴が順次形成される。この液滴は硬化液中を降下する過程で、その界面張力により次第に球形となる。また、液滴の表面の皮膜物質は硬化液24と接触することによって冷却ないしは反応し、次第にゲル化（硬化）し、球形カプセルC1が得られる。

【0028】

乾燥装置12は、球形カプセル製造装置10により得られた球形カプセルC1を乾燥するためのものであり、連続式でもバッチ式でもよい。バッチ式としては、周知の回転ドラム式の乾燥装置12を使用することができる。

【0029】

保管装置14は、乾燥装置12から取り出された乾燥済みの球形カプセルC1を保管するためのものである。この保管装置14は特に必須のものではなく、球形カプセルC1を乾燥装置12から直接、非球形カプセル製造装置16に送り込むことも可能であるが、乾燥済みの球形カプセルC1は長期保管が可能であるので、非球形カプセルC2の製造開始までこの保管装置14に球形カプセルC1を保管しておくことが、生産計画の自由度を増すためには有効である。本実施形態における保管装置14は、球形カプセルC1が収容される容器部32と、容器部32の底部に設けられた落下シュート34とを備えている。この落下シュート34には、カプセル移送経路を開閉して球形カプセルC1を1個ずつ落下させる切出し装置36が設けられている。

【0030】

図 2 は本発明による非球形カプセル製造装置 16 の好適な実施形態を示している。図 2 において、符号 38 は、球形カプセル C1 を加熱するための加熱装置（加熱部）を示している。この加熱装置 38 は搬送機能を有しており、2 軸ローラコンベヤとして知られたものを用いている。すなわち、加熱装置 38 は、互いに平行に近接配置されたローラ 40、42 と、これらのローラ 40、42 を同回転方向に回転駆動する駆動装置 44、46 とを備えている。ローラ 40、42 の外周面には同ピッチの螺旋状の溝 48、50 が形成されており、一方のローラ 40 における溝 48-48 間の山部は他方のローラ 42 における溝 50-50 間の山部とが正対するよう配置されている。かかる 2 軸ローラ式加熱装置 38 におけるローラ 40、42 間の凹部に球形カプセル C1 を置き、ローラ 40、42 を駆動装置 44、46 により回転させると、球形カプセル C1 はローラ 40、42 の溝 48、50 内で転動しながら、一端から他端へと移送される。なお、加熱装置 38 は 2 軸ローラ方式に限定されない。

【0031】

加熱装置 38 の一端の上方には保管装置 14 があり、保管装置 14 の落下シュート 34 の下端開口はローラ 40、42 間の凹部の垂直上方に配置されている。また、ローラ 40、42 間の凹部の他端には、当該他端に到達しそこから外部に排出される球形カプセル C1 を受け次続の成形加工装置（成形加工部）52 に送り装填するための装填装置 54 が配置されている。装填装置 54 としては、移送路を開閉制御できるタイプのものを用いることができる。

【0032】

また、図示しないが、加熱装置 38 の各ローラ 40、42 内には、流体熱媒体を流通可能とする流路が形成されており、この流路は、ローラ 40、42 の外部に設けられた電熱器等の加熱源を通る流路と連通しており、ポンプを駆動することで熱媒体が流路を循環し、これによりローラ 40、42 の表面が所望の温度に加熱されるようになっている。勿論、カプセル加熱のための手段は種々考えられ、例えば電熱ヒータや高周波ヒータ等の熱源を接触させる手段も採用可能である。また、ヒータに接触させて熱を球形カプセル C1 に伝える方式のみならず、超音波を球形カプセル C1 に伝えて加熱する手段や、熱風を球形カプセル C1 に吹

き付ける手段、マイクロ波や赤外線を球形カプセルC1に照射する手段等を用いることもできる。

【0033】

成形加工装置52は、図示実施形態では圧縮成形加工式のものが用いられており、上下2段の無端状ベルト56、58を備えている。上下の各ベルト56、58は1対のプーリ60、62；64、66間に巻き掛けられており、図2において矢印で示す方向に循環駆動されるようになっている。下側ベルト58における上側走行部分58Pの上方に、上側ベルト56における下側走行部分56Pが所定の間隔をもって配置されている。上のベルト56、58の表面にはそれぞれ成形治具としての型、いわゆる杵68、70が複数、ベルト56、58の循環駆動方向に沿って一定の間隔で取り付けられている。上側の杵68と下側の杵70とを互いに組み合わせると、両者の対向面間には空間が形成されるが、この空間の形状が、得ようとする非球形カプセルC2の外形形状とほぼ同等となる。これらの上下の杵68、70は、無端状ベルト56、58における上下の走行部分56P、58Pに位置している時、上下で対をなすように位置決めされている。

【0034】

なお、上側ベルト56に係るプーリ60、62間の間隔は下側のものよりも短く、下側ベルト58における上側走行部分58Pの、従動プーリ64側の端部は上方に露出し、この露出部分上に装填装置54の出口が配置されている。

【0035】

次に、以上のような設備を用いて非球形カプセルC2を製造する方法について説明する。

【0036】

まず、球形カプセル製造装置10により、前述したように、充填物質及び皮膜物質を多重ノズル22に供給し、充填物質が皮膜物質により囲まれた液滴を硬化液24中に浸漬させることで、球形カプセルC1を製造する。なお、本実施形態では、球形カプセルC1は、皮膜物質がゼラチン、グリセリン及び精製水からなるものとし、充填物質が中性脂肪酸トリグリセライドに、無水エタノールを溶解補助剤として香料等の薬物を溶解したものとする。

【0037】

次いで、球形カプセル製造装置10により製造された球形カプセルC1を硬化液24から取り出した後、乾燥装置12に送り、そこで球形カプセルC1の皮膜の溶媒含有率が所定値となるまで乾燥する。本実施形態では、皮膜物質の溶媒は水であるので、溶媒含有率とは含水率を意味する。乾燥装置12により乾燥された球形カプセルC1における皮膜の含水率は、球形カプセルC1を非球形に成形加工した後に、成形前の形に復元しようとする力が所望の程度に小さくなる含水率であればよく、具体的には皮膜の含水率は20重量%以下が好ましく、更に15重量%以下が好ましく、特に10重量%以下が好ましい。

【0038】

10重量%以下が特に好ましいとしたのは、以下でも述べるように、十分に乾燥した球形カプセルC1を用いて非球形カプセルC2を製造した場合には、保管や搬送等の取扱いが容易となり、また、非球形カプセル製造装置16から取り出された非球形カプセルC2を更に乾燥する必要がない等の理由からである。

【0039】

なお、皮膜の含水率は、高温（例えば105℃）の測定チャンバ内に球形カプセルC1を一定時間（例えば2時間）置き、減じた重量から求めることができる（乾燥減量法）。

【0040】

乾燥装置12から取り出された球形カプセルC1は保管装置14にて適宜保管される。球形カプセルC1は乾燥処理が施され十分に皮膜が硬化しているため、保管中に球形カプセルC1同士が粘着することもなく、保管装置14内での管理が容易であり、長期間の保管が可能となる。また、取扱いも容易であるので、乾燥装置12から保管装置14ないしは非球形カプセル製造装置16までが離れていても特に問題が生じることもない。

【0041】

乾燥済みの球形カプセルC1から非球形カプセルC2を製造する場合には、非球形カプセル製造装置16を起動する。これにより、加熱装置38の各ローラ40、42が回転を始めると共に、加熱源により高温とされた流体熱媒体が各ロー

ラ 40, 42 内の流路を流れ、ローラ 40, 42 の表面が所定の温度に熱せられる。また、成形加工装置 52 のベルト 56, 58 が循環駆動される。

【0042】

この状態で、保管装置 12 から乾燥済みの球形カプセル C1 を 1 個ずつ加熱装置 38 のローラ 40, 42 間に送り込む。ローラ 40, 42 間に送り込まれた球形カプセル C1 は装填装置 54 の方向に移動すると共に、加熱される。この際、球形カプセル C1 はローラ 40, 42 の溝 58, 50 内で転動するため、表面全体が均一に加熱される。球形カプセル C1 が加熱装置 38 の末端に到達した時点において、皮膜の表面全体が所定の温度に達し、皮膜は半ゾル化した状態となる。

【0043】

ここで、半ゾル化した状態とは、前述したように、加熱によりゲル構造が一部崩れ出してから、完全なゾルになるまでの範囲にある状態をいい、成形加工装置 52 により圧縮等の外力を加えても皮膜が破損して充填物質が流出しない程度 of 状態をいう。

【0044】

ゲル構造が一部崩れ出した時、及び、完全なゾルになった時については、粘弾性測定装置（レオメーター：TA インストルメント製等）を用い、対象物質（対象皮膜フィルム：膜厚約 1 mm）を加熱／冷却しながら、振動変形を加えてその応答（貯蔵弾性率（ G' ）及び損失弾性率（ G'' ））を観測することにより求めることができる。すなわち、温度と貯蔵弾性率（ G' ）との間の関係、及び、温度と損失弾性率（ G'' ）との間の関係は図 3 に示す如くなり、本明細書において、半ゾル化した状態とは、貯蔵弾性率（ G' ）及び損失弾性率（ G'' ）の値が、プラトーの状態から変化し出す開始点から、再びプラトーになるまでの範囲の状態を指す。例えば、本実施形態でのゼラチン及びグリセリンを含む皮膜であって、含水率が 10 重量%であるもの場合には、半ゾル化した状態となるのは皮膜の表面温度が約 80℃～約 120℃である。

【0045】

但し、成形加工装置 52 による成形加工後に復元を抑制するためには、皮膜の

表面温度は、ゲル状態から半ゾル化し始める温度より高い温度であることが好ましく、皮膜の破損を防止するためには完全にゾルとなる温度よりも低い温度であることが好ましい。従って、含水率10%の、ゼラチン及びグリセリンを含む皮膜については、皮膜の表面温度が90℃～110℃となるよう加熱することが好ましく、更に95℃～110℃となるよう加熱することが好ましい。なお、低含水状態においては、この加熱温度の幅は比較的広くとも許容され温度制御も容易である。

【0046】

加熱装置38の加熱により皮膜が半ゾル化された球形カプセルC1は、装填装置54を通して適当なタイミングで成形加工装置52に送られ、下側ベルト58の露出部分に位置している下杵70の凹部に置かれる。この下杵70はベルト56、58の循環駆動に伴って移動し、上側ベルト56の下側走行部分56Pにおける上杵68と整列し、球形カプセルC1は上下の杵68、70間で圧縮される。杵68、70間で圧縮されたカプセルはそのままの状態を保ち、上下のベルト56、58の末端（駆動プーリ62、66側の端部）まで移動し、そこで上下の杵68、70は互いに分離する。

【0047】

上下の杵68、70は室温程度（約25℃）であるため、球形カプセルC1の圧縮開始と同時に皮膜を急速冷却し、杵68、70により画された非球形の形状にカプセルを成形し且つ再ゲル化させる。杵68、70間でのカプセルの圧縮を保持する時間は、カプセルの形状が所望の非球形となり、且つ、皮膜がゲル化して復元が抑制されるようになればよく、適宜定められ得るものであるが、皮膜がゼラチンとグリセリンを含むものの場合には、5秒程度の短時間で十分である。圧縮保持時間をこのような比較的短い時間とすることができるのは、皮膜が加熱により半ゾル化しているため、圧縮により容易に所望の形状に変形可能であることに加え、皮膜の含水率が低いため弾性が小さく、更に、完全なゾル化まで至っていないため、ゲル状態に戻るのも速いからである。

【0048】

斯くして、成形加工装置52の末端に到達した下杵70上に載っているカプセ

ルは所望の非球形カプセル C 2 となっている。そして、当該下杵 7 0 は駆動プーリ 6 6 に沿って下向きに向きを変え、その上の非球形カプセル C 2 は落下して回収箱 7 2 に製品として回収される。

【0049】

なお、この後、必要に応じて非球形カプセル C 2 に乾燥処理を施してもよいが、既に球形カプセル C 1 に対して乾燥処理が行われており皮膜の含水率が少なくなっているため、かかる 2 回目の乾燥処理によって皮膜の表面に皺が生じたり、大きな変形が生じたりすることはない。

【0050】

以上、本発明の好適な実施形態について詳細に説明したが、本発明は上記実施形態に限定されないことはいうまでもない。

【0051】

例えば、上記実施形態では非球形カプセル製造装置 5 2 は連続的に非球形カプセル C 2 を製造することが可能となっているが、バッチ式に製造することも可能である。図 4 はバッチ式非球形カプセル製造装置の一例を示すものである。

【0052】

図 4 に示す非球形カプセル製造装置 1 0 0 は、複数の凹部 1 0 2 を表面に有するダイプレート（型板） 1 0 4 を保管装置 1 4 の下方に配置し、保管装置 1 4 から乾燥済み球形カプセル C 1 を 1 個ずつ各凹部 1 0 2 に装填することができるようになっている。なお、バッチ式の場合、図示の如く、全ての凹部 1 0 2 に球形カプセル C 1 を配置する必要はない。

【0053】

また、この非球形カプセル製造装置 1 0 0 は、ダイプレート 1 0 4 上の球形カプセル C 1 を加熱するための加熱装置 1 0 6 を備えている。加熱装置 1 0 6 としては、複数の球形カプセル C 1 の表面を可能な限り一様に加熱するために、加熱チャンバ 1 0 8 と、その内部にマイクロ波を照射するマイクロ波照射部 1 1 0 とから構成されるものが好ましい。かかる場合、ダイプレート 1 0 4 は、マイクロ波によっては加熱されず且つ球形カプセル C 1 が付着しにくい素材から製作されることが必要である。なお、このようなバッチ式の加熱装置 1 0 6 についても、

前述したように、超音波式、高周波加熱式、熱風式、熱媒体を用いた加熱層式等の接触式や、赤外線を用いた非接触式を採用することができる。

【0054】

この加熱装置106において、上記実施形態と同様に、球形カプセルC1はその皮膜が半ゾル化した状態となるまで加熱される。

【0055】

更に、非球形カプセル製造装置100は、加熱装置106の後段部に成形加工装置112を備えている。図示の成形加工装置112は縦型の圧縮成形加工装置から構成されており、固定台114と、その上で上下動する可動ダイプレート116とを備えている。固定台114上には、加熱装置108から取り出されたダイプレート104が載置、固定されるようになっており、その上方から可動ダイプレート116を下降することで、ダイプレート104上の加熱された球形カプセルC1は圧縮され、可動ダイプレート116の下面に形成された凹部118と、ダイプレート104の上面の凹部102とにより画される形状に応じた所望の非球形のカプセルC2が成形される。

【0056】

この場合、可動ダイプレート116の下降速度（圧縮速度）は、圧縮の途中で皮膜がゲル状態に戻らないよう、比較的高速とすることが好ましい。また、下側のダイプレート104は、加熱された球形カプセルC1からの熱を受けて比較的高い温度となっているため、圧縮保持時間を短くしたい場合には、固定台114には冷却手段を設けておくことが好ましい。

【0057】

成形加工装置112により非球形に成形加工されたカプセルC2が製品として取り出された後、ダイプレート104は洗浄装置120での洗浄工程を経た後、保管装置14からの球形カプセルC1の装填工程に戻る。従って、図4において、二点鎖線で示すように、ダイプレート104を環状に構成し、ダイプレート104を回転駆動させることで、複数の球形カプセルC1を間欠的にカプセル装填部から加熱装置108、そして成形加工装置112に送り込めるようにすることも可能である。

【0058】

また、上記実施形態では、ベルト式の圧縮成形加工装置 52 が用いられているが、表面が成形面となっている 2 本のローラ間で球形カプセルを挟んで成形加工するローラ式の装置を用いることができる。ここで、前記ベルト式の圧縮成形加工装置 52 においては、成形面として相対面する杵 68, 70 が用いられているが、この成形面は一方が臼で、他方が杵であってもよい。更に、球形カプセルの直径よりも小さな絞り部を有する管状の成形治具に球形カプセルを通して成形加工を行う絞り式の成形加工装置等、種々の成形加工装置を用いることができる。

【0059】

また、図 2 及び図 4 に示す非球形カプセル製造装置 16, 100 では、成形加工前に半ゾル化のための加熱を行っているが、乾燥済み球形カプセル C1 を圧縮しつつ、加熱して半ゾル化することも可能である。この場合、例えば図 4 のダイプレート 104, 116 間に球形カプセル C1 を配置し、所定の圧縮力をダイプレート 104, 116 間に作用させることとし、その圧縮力を、皮膜がゲル状態にある時にはダイプレート 104, 116 間の間隔は狭まらず、半ゾル化の状態となった場合にダイプレート間の間隔が狭まるように設定すれば、加熱温度の制御の精度が比較的緩やかとなる。

【0060】

【実施例】

次に、本発明による非球形カプセルの製造方法を実際に実施した実施例について述べる。

【0061】

この実施例では、充填物質として薬物 1 μ g、中鎖脂肪酸トリグリセライド 98.70mg、無水エタノール 1.30mg を含むものを使用し、皮膜物質としてゼラチン 56.01mg、グリセリン 8.34mg、精製水 84.29mg を含むものを使用して、球形カプセルを製造した。球形カプセルの製造には、図 1 に示すような構成の製造装置を用い、具体的にはフロイント産業社製のスフェレックス（登録商標）を使用した。また、球形カプセル製造装置で得られた球形カプセルを、回転ドラム式乾燥装置を用い、非球形カプセルの仕込み量 1.4kg

、ドラム回転数 30 rpm、乾燥空気温度 25℃、乾燥空気湿度 RH 45%、乾燥空気風量 $1.4 \text{ m}^3/\text{min}$ 、乾燥時間 20 時間という条件で乾燥した。乾燥装置から取り出された球形カプセルの皮膜の含水量は 9 重量%、直径 6.7 mm であった。

【0062】

本実施例では、このようにして得られた乾燥済みの球形カプセルを、図 2 に示す非球形カプセル製造装置における 2 軸ローラ式の加熱装置、及び、図 5 に示すような圧縮試験機 200 を用いて非球形カプセルに成形した。

【0063】

まず、2 軸ローラ式の加熱装置では、ローラの表面温度を 115℃とし、ローラの回転数を 25 rpm、加熱時間（乾燥済み球形カプセルをローラ間に置いてから排出されるまでの時間）を 2 分とした。これによって、排出後の球形カプセルの表面温度は 100℃となり、皮膜は半ゾル化した。

【0064】

圧縮試験機 200 は、固定台 202 と、その上方に配置された可動体 204 とを有するものであり、固定台 202 の上には、上面中心部に 1 個の凹部 206 を有するダイプレート 208 が固定されている。また、可動体 204 の下面には、下面中心部に 1 個の凹部 210 を有するダイプレート 212 が固定されている。ダイプレート 208、212 における凹部 206、210 の形状は同一であり、その底面は半径が 6 mm の球体における球面の一部をなし、開口部の直径 D は 7.5 mm となっている。また、両ダイプレート 208、212 の温度は 25℃に保つようにした。

【0065】

かかる圧縮試験機 200 の下側のダイプレート 208 の凹部 206 に、前記加熱装置から排出された直後の球形カプセルを配置し、圧縮速度 $300 \text{ mm}/\text{min}$ で可動体 204 を下降させ、ダイプレート 208、212 間で球形カプセルを圧縮した。可動体 204 がその最下位置に達した状態（図 5 の状態）では、ダイプレート 208、212 の間には 1 mm の間隙が形成されるようにした。そして、圧縮保持時間、すなわち可動体 204 が最下位置に達した時点から上昇に切り

換わるまでの時間は5秒とした。斯くして、この圧縮工程後に得られたカプセルCの外形はダイプレート208, 212の凹部206, 210に応じた略兩等凸球面形となる。圧縮直後の非球形カプセルの寸法は、サンプル数5個で長径d1が平均8.22mm、短径d2が平均5.43mm、短径d2に対する長径d1の比は1.51であった。

【0066】

次に、このようにして得られた非球形カプセルCを40℃の環境において保管し、その形状の経時的变化は次表の通りである。

【表1】

経過日数 寸 法	成形直後	1日後	7日後	14日後	33日後
長径 d 1 (mm)	8.22	8.04	7.78	7.86	7.90
短径 d 2 (mm)	5.43	5.57	5.59	5.60	5.57
(長/短) 比	1.51	1.44	1.39	1.40	1.42

この表から、保管後1日で若干の形状変化、すなわち球形への僅かな復元が観察されるが、それ以降の形状変化は殆ど認められないことが解った。

【0067】

【発明の効果】

以上述べたように、本発明によれば、乾燥した皮膜を半ゲル化した状態から球形から非球形に成形加工するため、成形加工時間が短くてすみ、製造効率がよい。また、皮膜の復元性も抑制される。

【0068】

また、乾燥済みの球形カプセルから非球形カプセルを作るため、成形加工後に乾燥を行う必要がなく、行う必要があっても乾燥により除去される溶媒の量は極めて少なくてすむ。従って、得られる製品に皺が生じていたり、形状のばらつきが生じていたりすることが少ない。

【0069】

更に、乾燥済みの球形カプセルを用いるので、保管、搬送等の取扱いが容易となり、生産性が向上する。すなわち、球形カプセルの製造後に、乾燥した状態で

保管し、必要に応じて所望の向上にして非球形への成形加工を行うことができるので、生産計画が立てやすいという効果がある。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

本発明による非球形シームレスカプセルの製造に用いられる設備構成を概略的に示す図である。

【図 2】

本発明による非球形シームレスカプセルの製造装置の一実施形態を示す概略説明図である。

【図 3】

温度と皮膜の貯蔵弾性率、損失弾性率との関係を概略的に示すグラフである。

【図 4】

本発明による非球形シームレスカプセルの製造装置の他の実施形態を示す概略説明図である。

【図 5】

実施例に用いられた成形加工装置としては圧縮試験機を示す概略説明図である。

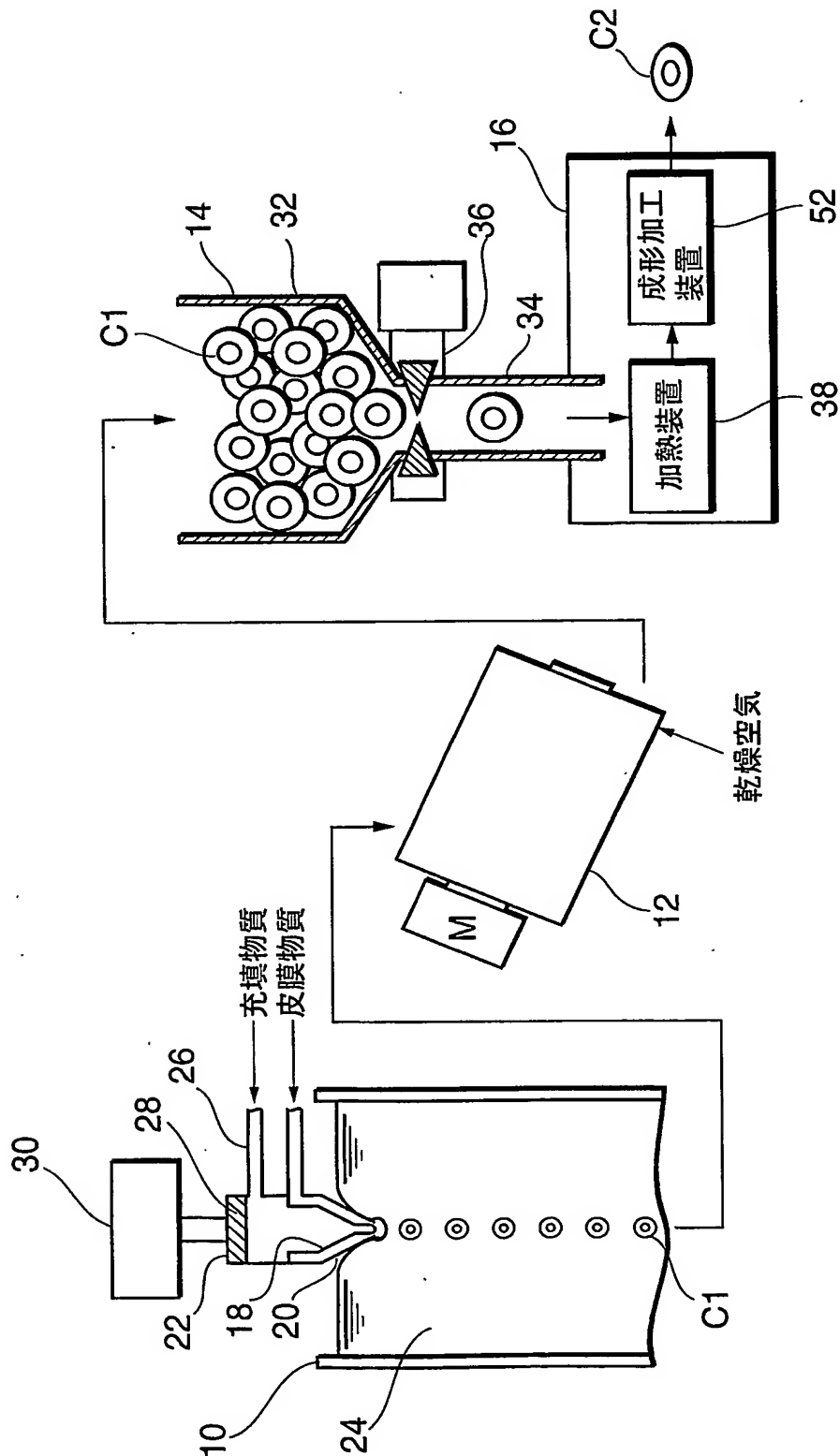
【符号の説明】

10…球形（シームレス）カプセル製造装置、12…乾燥装置、14…保管装置、16, 100…非球形（シームレス）カプセル製造装置、38, 106…加熱装置（加熱部）、40, 42…ローラ、52, 112…成形加工装置（成形加工部）、56, 58…ベルト、68, 70…杵、104, 116…ダイプレート。

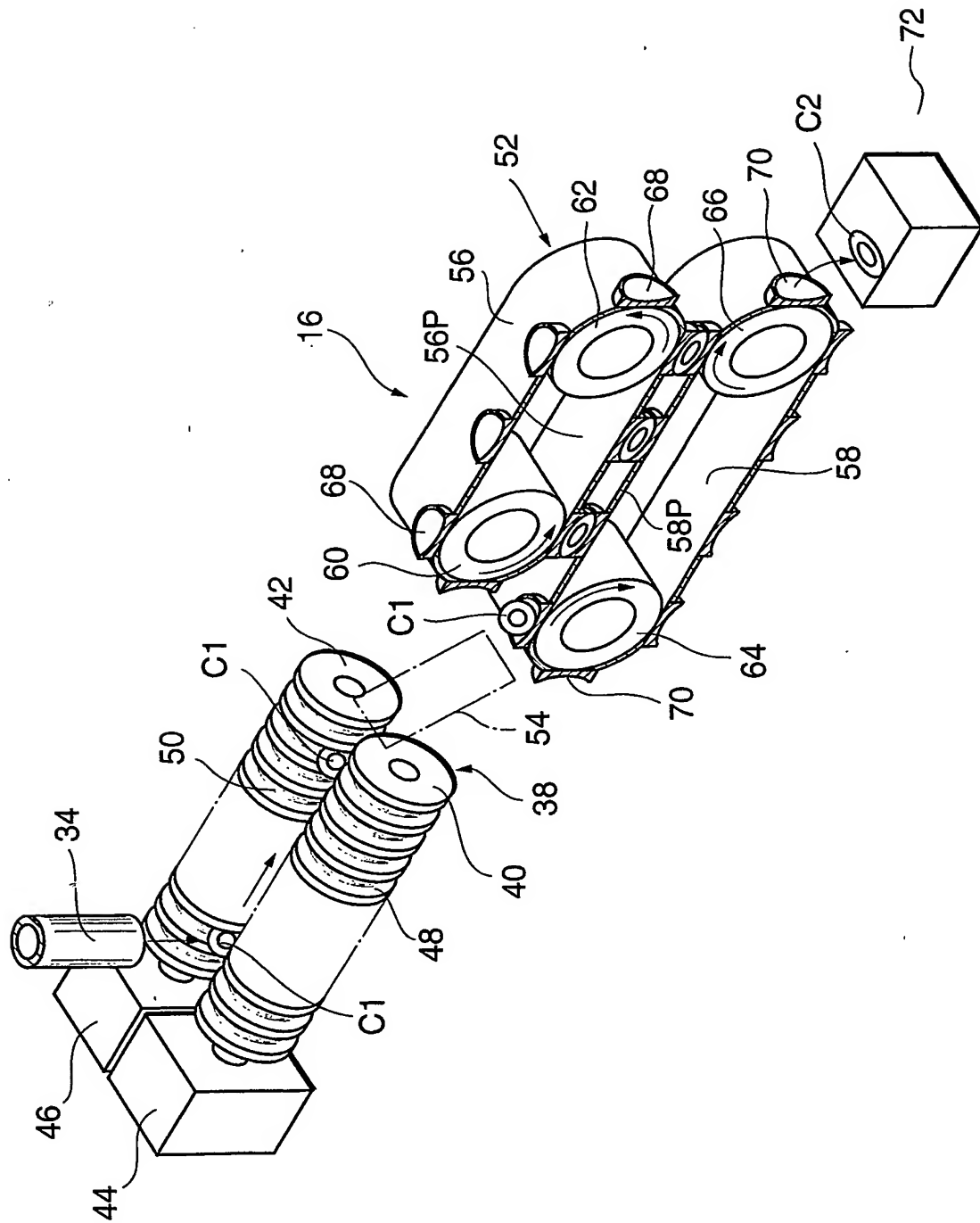
【書類名】

図面

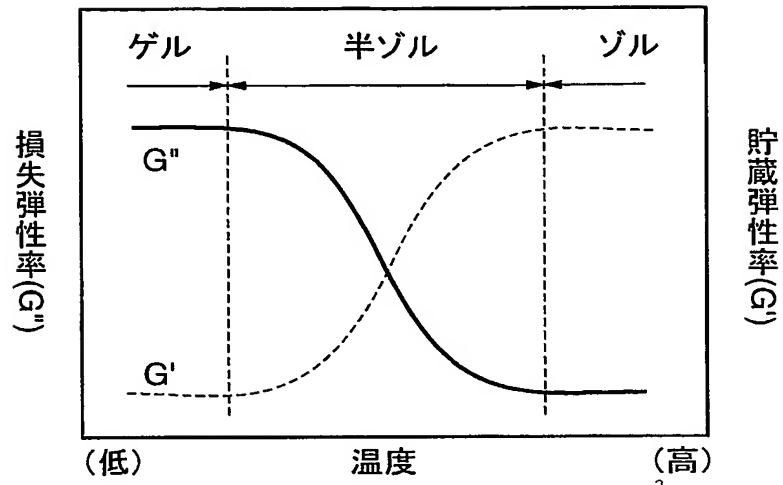
【図 1】



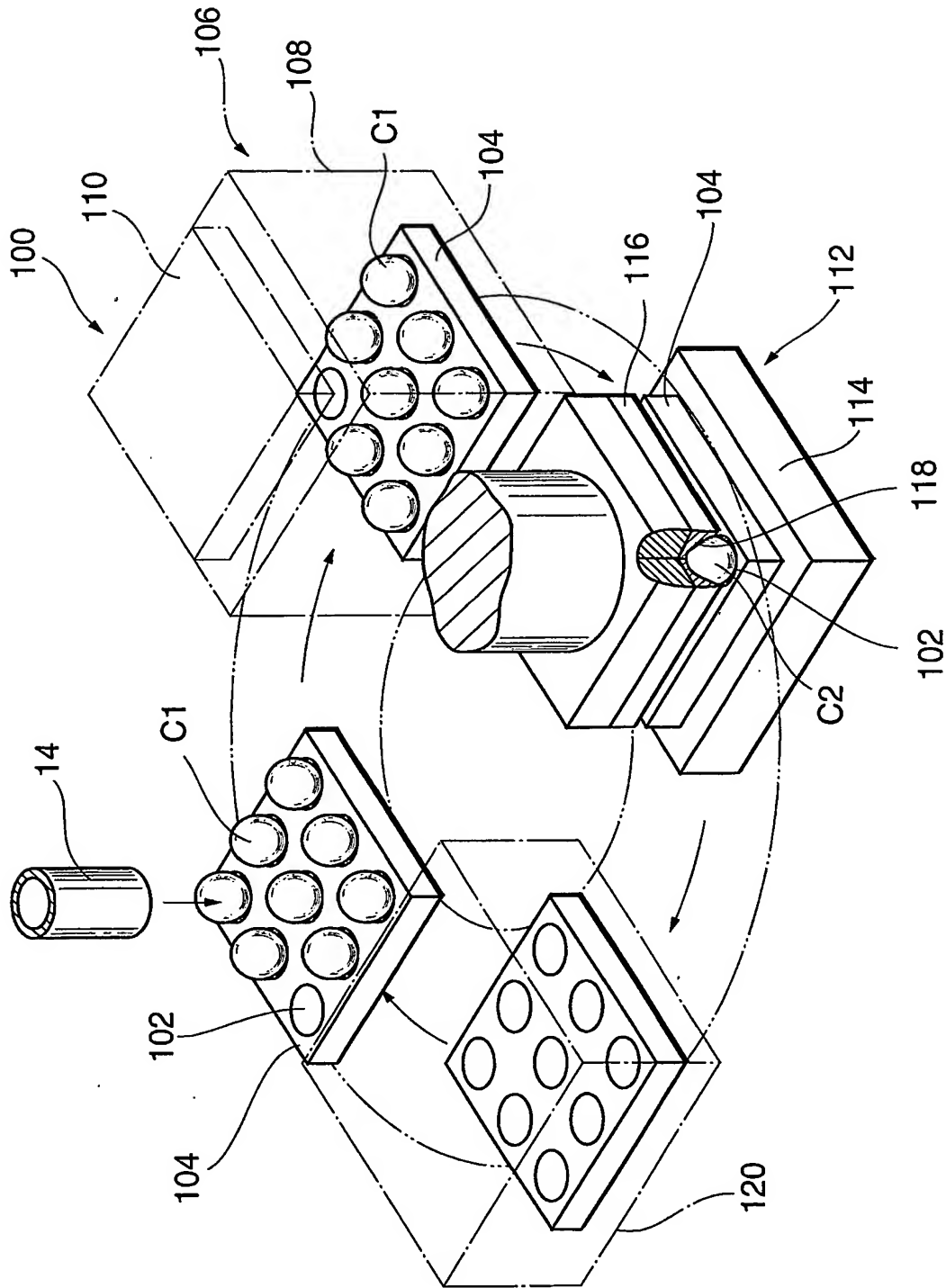
【図 2】



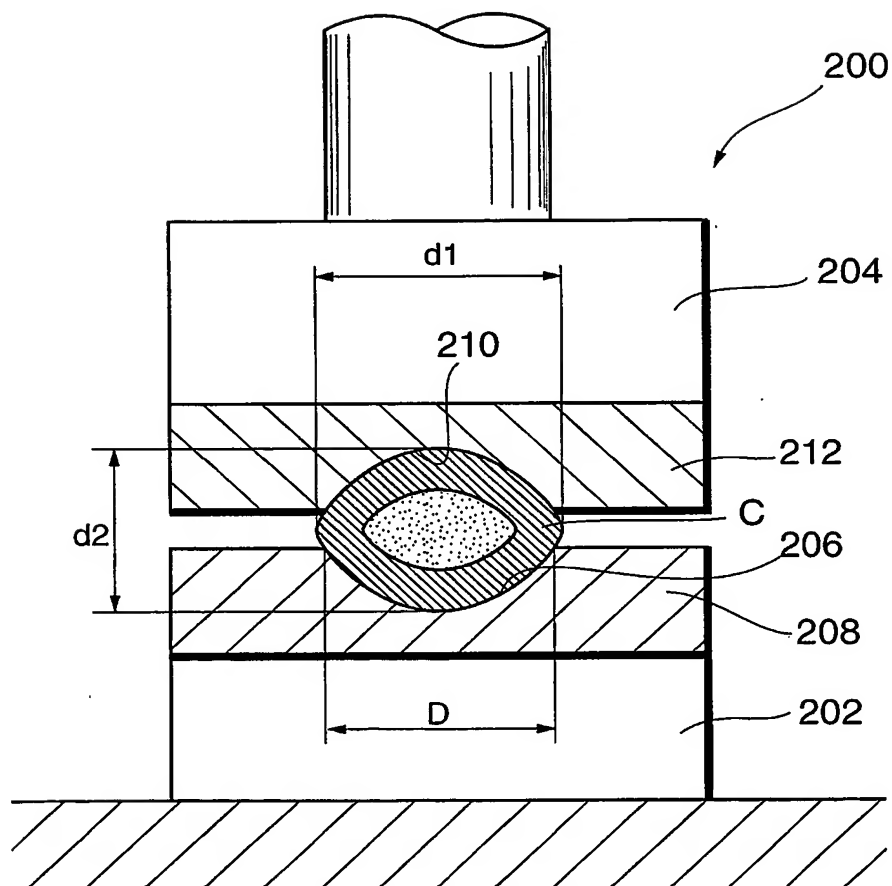
【図 3】



【図 4】



【図 5】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 非球形シームレスカプセルを容易に製造するための製造方法及び製造装置を提供すること。

【解決手段】 本発明によれば、充填物質が皮膜により被覆されてなるシームレスカプセルC1を用意して乾燥装置12にて、皮膜の溶媒含有率が所定値となるまで乾燥する。次いで、そのシームレスカプセルを加熱装置38により加熱して皮膜を半ゾル化した状態とする。更に、加熱されたシームレスカプセルを圧縮成形加工装置等からなる成形加工装置52を用いて所定の非球形に成形する。このように、乾燥した球形シームレスカプセルの皮膜を半ゾル化状態として使用するので、その弾性が低下し且つ加工性が向上しているので、成形加工が短時間に行え元の球形に復元しない。また、半ゾル化では物性変化が少ないため、温度制御も容易である。

【選択図】 図2

特願 2 0 0 2 - 1 8 3 4 4 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 3 3 1 1]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 9 月 5 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都北区浮間 5 丁目 5 番 1 号

氏 名

中外製薬株式会社